

ARTYKUŁ ORYGINALNY  
ORIGINAL PAPER

## Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci – analiza wyników leczenia w jednym ośrodku

### Primary immune thrombocytopaenia in children – analysis of result of treatment in a single centre

Justyna Sotel, Katarzyna Drabko

Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie  
Department of Hematology, Oncology and Transplantology for Children, University Children's Hospital in Lublin

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (*primary immune thrombocytopenia* – ITP) występuje z częstością 4/100 000 dzieci rocznie i charakteryzuje się izolowanym zmniejszeniem liczby trombocytów poniżej  $100 \times 10^9/l$  z zaburzeniami lub bez zaburzeń w układzie hemostazy.

**Cel pracy:** Ocena efektu leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dzieci hospitalizowanych w jednym ośrodku w latach 2003–2015.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 138 pacjentów: 73 chłopców i 65 dziewczynek w wieku pomiędzy 2. tygodniem życia a 17 lat i 5 miesięcy (mediana wieku 6 lat i 8 miesięcy) hospitalizowanych z powodu ITP. Analizie poddano wynik morfologii krwi przy przyjęciu dziecka oraz po zakończeniu leczenia. Odpowiedź na leczenie oceniano jako remisję całkowitą (CR), jeżeli w ostatnim badaniu morfologii krwi liczba trombocytów wynosiła  $> 100 \times 10^9/l$ . Za remisję częściową (PR) uznano wzrost liczby trombocytów w porównaniu z liczbą przy pierwszym badaniu morfologicznym.

**Wyniki:** W analizowanej grupie pacjentów odpowiedź całkowitą lub częściową uzyskano we wszystkich przypadkach. Najwyższy odsetek remisji w całej analizowanej grupie uzyskano po włączeniu sterydów, różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Pozostałe metody leczenia (dożylna immunoglobulina, leczenie skojarzone lub obserwacja bez leczenia) w naszej grupie dały porównywalne wyniki.

**Wnioski:** Wyniki leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej są dobre i większość pacjentów może uzyskać całkowitą remisję choroby. Terapia steroidami i immunoglobulinami ma podobną skuteczność, w związku z tym wybierając metodę leczenia, klinicyści kierują się potencjalnymi działaniami niepożądanymi i wiekiem dziecka.

#### SŁOWA KLUCZOWE:

pierwotna małopłytkowość immunologiczna, dzieci, dożylna preparaty immunoglobulin, steroidy.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

Justyna Sotel, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, ul. Gebali 6, 20-093 Lublin, e-mail: justdybek@wp.pl

## ABSTRACT

**Introduction:** Primary immune thrombocytopaenia (ITP) occurs at a rate of 4/100,000 children per year and is characterised by an isolated decrease in thrombocyte counts below  $100 \times 10^9/l$  with or without haemostatic disorder.

**Aim of the study:** The aim of the study is to evaluate the effect of treatment of primary immune thrombocytopaenia (ITP) in children hospitalised in a single centre in the years 2003–2015.

**Material and methods:** The study covered 138 patients: 73 boys and 65 girls aged between two weeks and 17 years 5 months (median age 6 years 8 months) hospitalised due to ITP. We analysed the blood morphology at admission and after treatment. We evaluated the response to treatment as complete remission (CR) if the number of thrombocytes in the last blood count was  $> 100 \times 10^9/l$ . For partial remission (PR) we considered an increase in the number of thrombocytes compared to the number at the first morphological examination.

**Results:** In the analysed group of patients, complete or partial response was obtained in all cases. The highest percentage of remission in the whole group was seen after the steroid treatment, but this difference was not statistically significant. Other treatments (intravenous immunoglobulins, combination therapy, or watch-and-wait strategy) in our group had comparable results.

**Conclusions:** The results of primary immune thrombocytopaenia treatment are good, and most patients can have complete remission of the disease. Glucocorticoids and immunoglobulin therapy has similar efficacy; therefore, when choosing the method of treatment, clinicians are guided by the potential side effects and the age of the child.

## KEY WORDS:

primary immune thrombocytopaenia, children, intravenous immunoglobulins, steroids.

## WSTĘP

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (*primary immune thrombocytopaenia* – ITP) występuje z częstością 4/100 000 dzieci rocznie. Choroba jest definiowana jako nabyte schorzenie immunologiczne charakteryzujące się izolowanym zmniejszeniem liczby trombocytów poniżej  $100 \times 10^9/l$  z zaburzeniami lub bez zaburzeń w układzie hemostazy. Najczęściej występuje w grupie wiekowej 2–6 lat, z jednakową częstością u dziewcząt i chłopców.

Ze względu na czas trwania ITP wyodrębniono:

- nowo rozpoznaną małopłytkowość immunologiczną – trwającą do 3 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów,
- przetrwałą małopłytkowość immunologiczną – utrzymującą się 3–12 miesięcy od diagnozy,
- przewlekłą małopłytkowość immunologiczną – trwającą ponad 12 miesięcy od rozpoznania [1, 2].

Pierwotną małopłytkowość immunologiczną charakteryzuje zmniejszenie liczby trombocytów bez obecności innych przyczyn, które wtórnie mogą powodować zmniejszenie liczby płytek krwi, takich jak: przebyte infekcje górnych dróg oddechowych, szczepienie, krwawienie, choroby rozrostowe lub przyjmowanie leków (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe).

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ma zwykle ostry początek, a dominującymi objawami są pojawiające się na skórze i błonach śluzowych punktikowate wybroczyny lub podskórne wylewy krwawe. Może też występować krwawienie z nosa, rzadziej z przewodu pokarmowego czy dróg rodnych. Groźne dla życia krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) obserwuje się u 0,1–0,5% pacjentów z liczbą trombocytów poniżej  $10 \times 10^9/l$ . Według aktualnych rekomendacji

wskazaniami do wykonania biopsji szpiku kostnego u pacjentów z nowo rozpoznaną ITP są nietypowy wywiad, niecharakterystyczne objawy kliniczne i nieprawidłowy obraz morfotyczny krwinek białych lub anemia. Dodatkowo mielogram kontrolowany jest także u pacjentów leczonych bez efektu powyżej 3 miesięcy [3–5].

Celem leczenia ITP jest zapobieganie ciężkim krwawieniom, czyli utrzymanie odpowiedniej hemostazy u pacjenta, dostosowanej do sytuacji klinicznej. Pacjenci z ITP nie zawsze wymagają leczenia farmakologicznego, w części przypadków przyjmuje się postawę wyczekującą (*watch and wait*). Według aktualnych rekomendacji leka- mi pierwszego rzutu w leczeniu ITP u dzieci są:

- prednizon w dawce 4 mg/kg m.c. przez 4 dni lub 1–2 mg/kg m.c. przez 2–3 tygodnie; wzrost liczby trombocytów obserwuje się u 75% pacjentów w ciągu 2–7 dni od włączenia leczenia,
- dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIG) w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni, 1 g/kg m.c. przez 2 kolejne dni lub 0,8–1 g/kg m.c. w jednorazowej dawce; wg publikowanych danych dochodzi do wzrostu liczby płytek krwi powyżej  $100 \times 10^9/l$  u ponad 80% pacjentów w ciągu 1–2 dni [2, 6, 7].

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii proponowane są następujące metody: duże dawki metylo-prednizolonu lub leczenie cyklosporyną A, azatiopryną czy rytuksymabem. Niestety często wiąże się to z ciężkimi działaniami niepożądanymi, takimi jak upośledzenie odporności czy pancytopenia. Splenektomię rozważa się po wyczerpaniu innych metod. Preferowaną techniką jest splenektomia częściowa pozostawiająca 1/10 miąższu śledziony. Nową formą terapii jest zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag). Leki te można stosować zarówno u pacjentów po splenek-

tomii, jak i w przypadku przewlekłej ITP. W Polsce jedynie eltrombopag jest zarejestrowany u dzieci powyżej 1. roku życia [1, 2, 8].

## CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest ocena efektu leczenia ITP u dzieci hospitalizowanych w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Lublinie w latach 2003–2015.

## MATERIAŁ I METODY

W analizowanym okresie badaniem objęto 138 pacjentów, w tym 73 chłopców i 65 dziewczynek leczonych z powodu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Były to dzieci w wieku od 2. tygodnia życia do 17 lat i 5 miesięcy, mediana wieku w prezentowanej grupie pacjentów wynosiła 6 lat i 8 miesięcy. Z analizy wykluczono pacjentów, u których rozpoznano małopłytkowość wtórną. Retrospektywnie analizowano wywiad, ze szczególnym uwzględnieniem chorób u dziecka i małopłytkowości w rodzinie, badanie przedmiotowe oraz badania laboratoryjne. Podczas badania przedmiotowego zwracano uwagę na obecność skazy krwotocznej na skórze i/lub błonach śluzowych oraz na występowanie podskórnych wylewów krwawych. Analizie poddaliśmy wynik morfologii krwi przy przyjęciu dziecka oraz po zakończeniu leczenia.

Odpowiedź na leczenie oceniano jako remisję całkowitą (CR), jeżeli w ostatnim badaniu morfologii krwi liczba trombocytów wynosiła  $> 100 \times 10^9/l$ . Za remisję częściową (PR) uznaliśmy wzrost liczby trombocytów w porównaniu z liczbą przy pierwszym badaniu morfologicznym.

Pacjentów poddanych analizie podzielono ze względu na czas trwania ITP na 3 grupy: pierwszą grupę stanowili pacjenci z nowo rozpoznaną ITP, druga grupa obejmowała pacjentów z przetrwałą ITP i trzecią grupę stanowili chorzy

z przewlekłą postacią choroby. Brano pod uwagę pierwszą hospitalizację w naszym ośrodku, więc dzieci z dwu ostatnich grup były wcześniej leczone w szpitalach rejonowych. Grupy te różniły się między sobą wiekiem pacjenta w momencie diagnozy. Podstawowe informacje na temat badanej grupy umieszczono w tabeli 1.

Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica 10.0. Do porównania grup zastosowano testy nieparametryczne Kruskala-Wallisa. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

W grupie dzieci z nowo rozpoznaną ITP 41 pacjentów (82%) miało objawy skazy krwotocznej przy przyjęciu do szpitala. Kilkakrotnych hospitalizacji wymagało 23 pacjentów, pozostała część grupy to jednorazowe pobyty. W grupie pacjentów z przetrwałą postacią ITP objawy skazy krwotocznej obserwowano u 21 pacjentów (72%). W grupie chorych leczonych z powodu przewlekłej ITP objawy skazy krwotocznej były stwierdzone u 53 pacjentów (88%). W analizowanej grupie pacjentów odpowiedź całkowitą lub częściową uzyskano we wszystkich przypadkach. Efekt leczenia mierzony odsetkiem uzyskanych remisji całkowitych był największy u pacjentów, u których okres leczenia wynosił od 3 do 12 miesięcy, a najmniejszy u pacjentów leczonych z powodu nowo rozpoznanej ITP. Jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie (tab. 2).

Według dokumentacji medycznej w badanej grupie pacjentów czynnikami decydującymi o włączeniu leczenia u dziecka z ITP były: liczba trombocytów w morfologii krwi poniżej  $20 \times 10^9/l$ , występowanie krwawienia lub nasilonej skazy krwotocznej. Dożylnie preparaty immunoglobuliny w monoterapii najczęściej stosowano u dzieci z nowo rozpoznaną małopłytkowością immunologiczną, natomiast leczenie skojarzone stosowano głównie u pacjentów z postacią przewlekłą ITP. Decyzje terapeutycz-

TABELA 1. Charakterystyka pacjentów ITP

Parametr	Pacjenci z nowo rozpoznaną ITP	Pacjenci z przetrwałą ITP	Pacjenci z przewlekłą ITP	<i>p</i>
liczba pacjentów	50	28	60	
dziewczeta, <i>n</i> (%)	24 (48)	16 (57)	25 (42)	0,13
chłopcy, <i>n</i> (%)	26 (52)	12 (43)	35 (58)	
mediana (zakres) wieku w latach przy rozpoznaniu ITP	5,17 (0,5–17,42)	8,0 (1,5–17,42)	8,67 (1,08–17,42)	0,03
mediana (zakres) wieku w latach przy ostatnim badaniu morfologii krwi	5,25 (0,25–17,50)	8,42 (2,08–17,67)	11,42 (3,08–19,00)	0,004
mediana (zakres) liczby trombocytów przy przyjęciu na litr	$24 \times 10^9$ ( $1-80 \times 10^9$ )	$27 \times 10^9$ ( $1-98 \times 10^9$ )	$24 \times 10^9$ ( $1-96 \times 10^9$ )	0,8
mediana (zakres) liczby trombocytów przy ostatnim badaniu na litr	$172,5 \times 10^9$ ( $16-451 \times 10^9$ )	$222 \times 10^9$ ( $61-464 \times 10^9$ )	$183 \times 10^9$ ( $31-621 \times 10^9$ )	0,18

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, *n* – liczba pacjentów

TABELA 2. Odpowiedź na leczenie w zależności od zastosowanej metody terapii w poszczególnych grupach pacjentów

	ITP do 3 miesięcy (n = 50)	ITP 3–12 miesięcy (n = 28)	ITP powyżej 12 miesięcy (n = 60)	p
CR/PR	34/16 (68/32%)	24/4 (86/14%)	43/17 (72/28%)	0,22
IVIG (n = 46)	n = 23	n = 10	n = 13	
Steroidy (n = 29)	n = 8	n = 9	n = 12	
IVIG i steroidy (n = 41)	n = 10	n = 5	n = 26	
Bez leczenia (n = 22)	n = 9	n = 4	n = 9	

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, CR – remisja całkowita, PR – remisja częściowa, n – liczba pacjentów

TABELA 3. Efekty leczenia ITP w zależności od stosowanej metody

Parametr	Steroidy	IVIG	Steroidy + IVIG	Obserwowani	p
n	29	46	41	22	0,11
dziewczynki (%)	34	50	44	64	
chłopcy (%)	66	50	56	36	
mediana wieku w latach (zakres)	9,42 (2,25–17,42)	4,42 (0,25–17,42)	6,75 (1,17–17,42)	8,00 (0,16–17,00)	0,02
CR/PR	90%/10%	71%/28%	66%/34%	68%/32%	0,14

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, n – liczba pacjentów, CR – remisja całkowita, PR – remisja częściowa, IVIG – dożylnie preparaty immunoglobulin

ne były podejmowane w zależności od sytuacji klinicznej i doświadczenia lekarzy prowadzących.

Biorąc pod uwagę rodzaj zastosowanego leczenia, największą liczbę remisji całkowitych uzyskano po włączeniu steroidów do leczenia, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie (tab. 3). Pozostałe metody leczenia (dożylnie immunoglobuliny, leczenie skojarzone lub obserwacja) dały porównywalne wyniki.

Wiek pacjentów w momencie włączenia leczenia różnił się w zależności od stosowanej metody leczenia. Pacjenci leczeni IVIG niezależnie od rodzaju ITP (nowo rozpoznana, przetrwała lub przewlekła) byli młodsi w porównaniu z tymi, u których zastosowano steroidoterapię lub leczenie skojarzone (IVIG + steroidy), i różnica ta była istotna statystycznie

Spśród pacjentów, u których uzyskano jedynie częściową remisję, 3 dzieci (2%) wymagało następnie zastosowania innych metod leczenia: cytostatyki zastosowano u 1 dziecka, rytuksymab także u 1 z pacjentów, natomiast 1 pacjent wymagał włączenia cytostatyków i rytuksymabu. Wdrożenie tego leczenia było podyktowane brakiem lub słabą odpowiedzią na zastosowaną wcześniej terapię i oceną lekarzy leczących, że ryzyko krwawienia jest duże. Wzrostem liczby trombocytów powyżej  $100 \times 10^9/l$  odpowiedziało 2 z 3 pacjentów, natomiast u 1 nie udało się uzyskać remisji całkowitej.

## OMÓWIENIE

Pod koniec 2009 r. Międzynarodowa Grupa Robocza zajmująca się małopłytkowością opublikowała sprawozdanie określające nazewnictwo, definicję oraz cechy przebiegu ITP dla dorosłych, dzieci i kobiet w ciąży. Jed-

ną z wprowadzonych zmian w kryteriach definicji był próg dla rozpoznania małopłytkowości immunologicznej, który określa się na  $100 \times 10^9/l$  zamiast do tej pory stosowanego  $150 \times 10^9/l$ . Kolejną zmianą było przypisanie terminu „przewlekła ITP” pacjentom pediatrycznym z małopłytkowością immunologiczną trwającą ponad 12 miesięcy w porównaniu z poprzednimi 6 miesiącami [9–11]. Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów opracowała polskie zalecenia opublikowane w 2010 r. [4, 5, 15].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, pomimo cytowanych powyżej publikowanych przez ekspertów zaleceń, nadal stanowi problem terapeutyczny dla lekarzy pediatrów

Badania przeprowadzone przez Donato i wsp. i opublikowane w 2009 r. pokazują, że spontaniczną remisję ITP uzyskało 32,9% pacjentów pediatrycznych między 6. miesiącem a 11. rokiem od diagnozy, z czego 44,9% pacjentów między 6. a 12. miesiącem od rozpoznania choroby [13]. Przeprowadzone we Francji badanie, w którym wzięło udział 257 dzieci z ITP, wykazało, że ciągu 12 miesięcy całkowitą lub częściową remisję uzyskało 74% pacjentów, którzy byli leczeni steroidami, immunoglobulinami lub u których zastosowano terapię skojarzoną [14]. W opisywanym w niniejszej pracy badaniu obserwowano niższy odsetek samoistnych remisji ITP (bez włączenia leczenia szpitalnego) w porównaniu z danymi opisywanymi w literaturze, co może wynikać z faktu, że klinika jest ośrodkiem referencyjnym i większość dzieci z nowo rozpoznaną ITP prawdopodobnie trafia do szpitali rejonowych, a w przypadku spontanicznych remisji nie ma potrzeby kierowania tych dzieci do hematologa. Efektem tego może być też wyższa mediana wieku pacjentów z ITP, która w analizie

autorów niniejszej pracy wyniosła 6 lat i 8 miesięcy, czyli więcej niż podaje literatura (2–6 lat).

Wyniki badania pokazują, że 90% pacjentów poddanych steroidoterapii w monoterapii uzyskało całkowitą remisję choroby, mimo że u większości z nich efekt leczenia uzyskano dopiero po 12 miesiącach. Pozostałe formy leczenia: IVIG, IVIG+sterydy, metoda *watch and wait* przyniosły nieco gorsze efekty, ale różnica nie była statystycznie istotna. Podobne wyniki opublikowali Watts i wsp., którzy przeanalizowali leczenie 409 pacjentów z ITP w Dziecięcym Szpitalu w Alabamie w latach 1993–2003. Najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskali pacjenci po steroidach (92%), podczas gdy na leczenie IVIG odpowiedziało 87% dzieci [16]. Inni autorzy rekomendują sterydy jako pierwszą linię terapii ITP nie ze względu na efekty leczenia, lecz na niższy koszt terapii w porównaniu do IVIG [17].

Częstsze stosowanie u młodszych dzieci IVIG wynika z dobrej tolerancji, krótszego czasu leczenia oraz mniejszych działań niepożądanych w porównaniu ze steroidami. W literaturze można znaleźć prace, w których autorzy przedstawiają lepsze efekty terapeutyczne u dzieci po zastosowaniu IVIG w porównaniu z leczeniem steroidami. Odpowiedź na leczenie po IVIG uzyskała ok. 80% dzieci, natomiast na leczenie steroidami odpowiedziało 61–75% dzieci [18, 19]. Według innych autorów (Demircioglu i wsp.) odpowiedź na leczenie zarówno po zastosowaniu steroidów, jak i IVIG jest porównywalna [20]. Częstsze stosowanie IVIG może też być związane z brakiem ich wpływu na obraz szpiku kostnego i ma uzasadnienie w przypadku jakichkolwiek nieprawidłowości w obrazie krwinek białych i czerwonych przed ewentualnym badaniem mielogramu.

Z analizy wynika, że efekty leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej są dobre i większość pacjentów może uzyskać całkowitą remisję choroby. Terapia steroidami i immunoglobulinami ma podobną skuteczność, w związku z tym wybierając metodę leczenia, klinicyści kierują się potencjalnymi działaniami niepożądanymi i wiekiem dziecka.

## OŚWIADCZENIE

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kowalczyk JR. Małopłytkowość immunologiczna u dzieci – zasady postępowania. *Pediatrics po Dyplomie* 2012; 3: 30-33.
2. Łąguna P, Matysiak M. Diagnostyka i leczenie małopłytkowości u dzieci. *Standardy medyczne/Pediatrics* 2015; 12: 992-1002.
3. Bennett CM, Tarantino M. Chronic thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1223-1238.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.

5. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
6. Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and Management of Immune Thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Hematology Am Soc of Hematol Educ Program* 2011; 2011: 384-390.
7. Kawalec W, Grenda R, Ziółkowska H. *Pediatrics*. PZWL, Warszawa 2013.
8. Zawilska K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 7: 577-584.
9. Stasi R, Amadori S, Osborn J, et al. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006; 3: 388-394.
10. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996; 49: 664-666.
11. Adibi P, Faghih Imani E, Talei M, et al. Population based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 195-199.
12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
13. Donato H, Picón A, Martínez M, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 491-496.
14. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: 26389.
15. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, et al. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *PAMW* 2010; 120.
16. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr* 2004; 43: 691-702.
17. Sfaihi L, Kassar O, Medhaffar M, et al. Primary immune thrombocytopenia in childhood: a regional study in the south of Tunisia. *Tunis Med* 2014; 92: 219-223.
18. Mushtaq N, Matloob M, Fadoo Z. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a 10 years experience at tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 1358-1362.
19. Parodi E, Giordano P, Rivetti E, et al. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms. *Blood Transfus* 2014; 12: 340-345.
20. Demircioglu, Saygi M, Yilmaz S, et al. Clinical features, treatment responses, and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 526-532.